

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 67 号 氏名 Ta Hieu Minh

論文審査担当者 主査 華山 力成

副査 河崎 洋志

山田 正仁

学位請求論文

題 名 Atf6 α deficiency suppresses microglial activation and ameliorates pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis

(Atf6 α 欠損はミクログリアの活性化を抑制し、実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態を軽減する)

掲載雑誌名 Journal of Neurochemistry 2016 年掲載予定

多発性硬化症は、再発と寛理解を繰り返す中枢性自己免疫性脱髄疾患である。これまでの研究から、この多発性硬化症、及びその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の病態形成に、小胞体ストレス・小胞体ストレス応答(UPR)の関与が示唆されている。本研究は、UPR の主幹転写因子 Atf6 α が EAE の病態形成に果たす役割を検討したものである。

まず、野生型(WT)マウスを用いて EAE を作製し、脊髄(腰髄)における Atf6 α の下流遺伝子 GRP78 や GRP94 発現を検討した所、強い炎症反応が認められる急性期において両遺伝子の発現上昇を認め、その分布はミクログリア・マクロファージ、アストロサイト、反応性リンパ球など多岐に及ぶことが明らかになった。次に、WT 及び Atf6 α KO マウスを用いて EAE を作製し、病態及び臨床症状について比較検討した。その結果、Atf6 α KO マウスにおいて、EAE 発症後の反応性 T 細胞、ミクログリア・マクロファージの脊髄白質への集積低下や脱髄の軽減を認め、臨床症状も WT マウスに比し軽度であることが判明した。一方、脊髄白質に存在するアストロサイトの数、形態については WT 及び Atf6 α KO マウスの間で有意な差は認められなかった。また、脾臓やリンパ節などの末梢組織、或いは培養系における T リンパ球の活性化状態についても、両マウスの間で有意な差は認められなかった。次に、中枢神経内に局在するグリア細胞と外部から侵入してくる炎症性細胞のうち、どちらが Atf6 α 欠損による EAE 病態軽減に強く関与するかを明らかにする為、骨髄移植実験、及び CD4 陽性 T 細胞の移入実験を行った。その結果、中枢神経内に存在するグリア細胞、特にミクログリアが Atf6 α KO マウスの EAE 病態軽減に重要である可能性が強く示唆された。更に、Atf6 α 欠損が本当にミクログリアによる炎症応答を低下させるのかを明らかにする為、生後 1 日のマウス脳からミクログリア、或いはアストロサイトを単離培養し、それらを LPS、或いは IFN γ で刺激し、炎症性物質の産生について検討した。その結果、Atf6 α KO マウス由来ミクログリアでは、LPS 刺激後の NF- κ B 活性化、及び下流遺伝子 Nos2 や Ccl2 の発現誘導が WT マウス由来のミクログリアに比し低下していることが明らかになった。一方、IFN γ 刺激後の炎症反応には Atf6 α 欠損の影響はほとんど認められなかった。更に、LPS 刺激後の NF- κ B p65 サブユニットのプロテアソームによる分解が、Atf6 α KO マウス由来ミクログリアでは増大していることが明らかになった。以上の事実から、Atf6 α は NF- κ B p65 の安定化を介してミクログリアの炎症反応、活性化を促進し、EAE の病態形成に関与することが示唆された。

本研究は、多発性硬化症の動物モデル EAE の病態形成における Atf6 α の重要性を世界で初めて明らかにしたものであり、学位に値すると判断された。